Untersuchungen zur Wirkung von Actihaemyl auf den Kohlenhydrat– und Fettstoffwechsel beim Menschen

Gudrun Granetzny

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546017_0090

AUS DER FORSCHERGRUPPE DIABETES UND AUS DER III. MEDIZINISCHEN ABTEILUNG DES KRANKENHAUSES MÜNCHEN-SCHWABING

UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG VON ACTIHAEMYL AUF DEN KOHLENHYDRAT- UND FETTSTOFFWECHSEL BEIM MENSCHEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Humanmedizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gudrun Granetzny

aus

München

M ü n c h e n 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Mehnert
2. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.1972

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I. Einleitung

II. Material und Methodik

1. Untersuchungsgut

2. chemische Methoden

a) Bestimmung der Blutglucose

b) Bestimmung des Acetacetats

c) Bestimmung des ß-Hydroxybutyrats

d) Bestimmung des Lactats

e) Bestimmung des Pyruvats

f) Bestimmung der freien Fettsäuren

g) Cholesterinbestimmung nach Liebermann-Burckhard

h) Bestimmung der Gesamtlipide nach Zöllner-Kirsch

i) Bestimmung der Triglyceride enzymatisch nach Kreuz-Eggstein

3. statistische Auswertung

III. Ergebnisse

IV. Diskussion

1. Besprechung des vorliegenden Schrifttums

2. Besprechung der eigenen Ergebnisse

V. Zusammenfassung

VI. Literaturverzeichnis

I. E I N L E I T U N G

Insbesondere bei der Behandlung venöser und arterieller Durchblutungsstörungen sowie lokaler Gewebsschädigungen hat die Anwendung eines eiweißfreien Blutextrakts (Actihaemyl, Socoseryl) einen festen Platz eingenommen.(8, 9, 10, 30, 33, 34, 37, 39, 42, 53, 56, 58, 61) Aber auch bei cerebraler Durchblutungsstörung, coronarer Durchblutungsstörung, Alkoholdelir, Präcoma und Coma hepaticum sowie bei der Verbrennungskrankheit wurde über therapeutische Erfolge berichtet. (7, 13, 17, 21, 24, 35, 38, 45, 48, 50, 55, 59)
Der Wirkungsmechanismus von Actihaemyl ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt. Die in dem Extrakt qualitativ und quantitativ vorhandenen organischen und anorganischen Verbindungen zeigen in der equivalenten Mischung keine Wirkung. In vitro wurde an isolierten Mitochondrien, Gewebshomogenaten und isolierten Organen eine verbesserte Sauerstoffaufnahme und unter hypoxischen Bedingungen eine erhöhte Sauerstoffutilisation nachgewiesen. (1, 2, 6, 8, 16, 19, 20, 24, 27, 32, 36, 43, 47, 49, 51, 54, 62) Neben der Aktivierung der Zellatmung wurde eine insulinähnliche Wirkung am epidydimalen Fettgewebe nachgewiesen, die mit Insulin-Antiserum nicht hemmbar ist. Von anderen Autoren wurden diese Befunde am Haemidiaphragma der Ratte, am eviszerierten nephrektomierten Kaninchen und am Ganztier bestätigt. (4, 44, 46) Der günstige Einfluß des Blutextraktes auf die Blutlipide beim Menschen wurde mit diesem insulinähnlichen Effekt von Actihaemyl erklärt. (23)
Ziel der vorliegenden Untersuchung sollte es sein, die Wirkung von Actihaemyl auf Metaboliten des Glucose- und Fettstoffwechsels am Menschen und da insbesondere beim Diabetiker mit erhöhten Blutlipidwerten zu untersuchen. Frühere Untersuchungen haben bereits mit teilweise geringen Mengen von Actihaemyl einen günstigen Effekt gezeigt. Da gerade auch beim Diabetiker erhöhte Blutlipidwerte einen zusätzlichen Risikofaktor besonders im Hinblick auf die Entstehung einer Makroangiopathie darstellen, war es von besonderem Interesse, ob aus der Anwendung des Blutextraktes ein zusätzlicher günstiger therapeutischer Effekt resultiert.

II. MATERIAL UND METHODIK

1. Untersuchungsgut

An 14 stationär behandelten Patienten wurde die Wirkung von Actihaemyl auf Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels untersucht. Bei 11 Patienten bestand ein latenter oder manifester Diabetes mellitus. Alle untersuchten Patienten hatten eine Hyperlipoproteinämie. 2 Patienten wurden zweimal untersucht. Eine Differenzierung in die von Fredrickson und Lees beschriebenen Stadien mittels Lipidelektrophorese ist, mit Ausnahme von Patient Nr. 2 und Nr. 6, nicht erfolgt. Von den Diabetikern wurden 5 ausschließlich mit Diät, 4 mit Diät und oralen Antidiabetika oder mit Diät und 2 mit Diät und Insulin behandelt. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 55 Jahre, das durchschnittliche Körpergewicht 75,7 kg bei einer durchschnittlichen Körpergröße von 170 cm.

Die Patienten waren 12 Stunden nüchtern und erhielten am Morgen eine intravenöse Injektion von 20 ml Actihaemyl bzw. physiologischer Kochsalzlösung. Die Injektionsdauer betrug jeweils 5 Minuten. Nach 3 Tagen wurde der Kontrollversuch durchgeführt. Die Versuche wurden, um statistische Fehler zu vermeiden, randomisiert, d. h. es wurde die Untersuchung einmal mit Actihaemyl, einmal mit physiologischer Kochsalzlösung begonnen. Vor der Injektion, 1/2, 1 und 2 Stunden nach der Injektion erfolgte jeweils eine Blutentnahme. Es wurden folgende Stoffwechselparameter untersucht: Blutzucker, freie Fettsäuren, ß-Hydroxybutyrat, Acetacetat, Lactat und Pyruvat. Bei 4 Patienten aus diesem Kollektiv wurde außerdem das Serumcholesterin, die Serumgesamtlipide, sowie die Triglyceride im Serum bestimmt.

Laut chemischer Analysen besteht Actihaemyl aus Elektrolyten in etwas höherer Konzentration als im Serum, Metaboliten des Zitronensäurecyclus und des Glucoseabbaus, einer Reihe von Aminosäuren und aus Peptiden noch unbekannter Struktur. Actihaemyl ist ein eiweißfreier Extrakt aus dem Blut junger Kälber mit hoher RES-Aktivität. Die klare, wäßrige, hypertone Lösung hat ein Trockengewicht von 40 mg/ml, der pH-Wert liegt bei 7.1. Etwa 75 % der Trockensubstanz bestehen aus

anorganischen, 25 % aus organischen Bestandteilen, deren Molekulargewichte 3000 nicht überschreiten (32)

2. Chemische Methoden

a) Blutzuckerbestimmung

Die Bestimmung der Blutglucose erfolgte mit Glucoseoxydase-Peroxydase (Boehringer Testverfahren) (31).
Diese Methode beruht auf der spezifischen Oxydation von Glucose durch Glucoseoxydase zu Gluconsäure. Das dabei entstehende Wasserstoffperoxyd wird durch Peroxydase in Gegenwart eines geeigneten Wasserstoffdonators zu Wasser reduziert. Als Wasserstoffdonator wird o-Dianisidin verwendet, das in einen rotbraunen Farbstoff übergeht. Die Farbentwicklung gehorcht dem Lambert-Beerschen Gesetz, d. h. die Farbintensität ist der vorhandenen Glucose direkt proportional. Die Ablesung erfolgt am Phonometer bei 436 nm. Von anderen Substanzen gibt lediglich die kaum jemals im Untersuchungsmaterial zu erwartende Mannose noch eine positive Reaktion. Fructose stört nicht. Bei Ascorbinsäurewerten von 10 mg % im Blut kommt es zu einer Erniedrigung der Blutglucosewerte um 10 mg %. Allerdings ist bei oraler Zufuhr von Ascorbinsäure sogar in Dosen von 1000 mg nicht damit zu rechnen, daß der Blutascorbinsäurespiegel über 5 mg % ansteigt. Ein solcher Anstieg kann jedoch nach intravenöser Zufuhr von hohen Dosen Ascorbinsäure erfolgen. Ebenfalls führen Glutathion und Cystein zu einer Erniedrigung der Werte, während peroxydähnliche Stoffe, die bei zu starker sauerer Enteiweißung entstehen sollen, die Werte anheben. Im Idealfall sollen sich die beiden zuletzt genannten Reaktionen aufheben.
Reagentien: 3,6 %ige Perchlorsäure,
Glucosereagenz,
(Pufferenzymlösung und Chromogenlösung)
Durchführung: In ein Zentrifugenglas mit 1,0 ml 3,6 %iger Perchlorsäure wird zur Enteiweißung 0,1 ml aus dem Ohrläppchen oder der Fingerbeere entnommenes Blut eingeblasen. Nach gutem Durchmischen wird 5 bis 10 Minuten bei 3000 U/min. zentrifugiert. Vom Überstand werden 0,2 ml in 5,0 ml Glucosereagenz (100 Teile Pufferenzymlösung, 1 Teil Chromogenlösung)

einpipettiert. Abgelesen wird nach 35 Minuten gegen den Reagentienleerwert. Zur Kontrolle soll ebenfalls ein Standartwert von 100 mg % Glucose (91 mg Glucose/ml nach Enteiweißung) mitbestimmt werden.

b) Bestimmung des Acetacetat

Die Bestimmung des Acetacetatgehaltes im Blut erfolgte modifiziert nach der von Mellanby und Williamson angegebenen Methode. (40) Die ß-Hydroxybutyratdehydrogenase katalysiert die Reaktion.

ß-Hydroxybutyrat + NAD^+ $\rightleftharpoons$ Acetacetat + NADH + H^+

Die Gleichgewichtskonstante liegt bei K (H^+) = 1,45 x 10^{-9} bei 25°. Bei pH = 7,0 und überschüssiger NAD^+ wird Acetacetat zu 98 % unter gleichzeitiger Bildung einer äquivalenten Menge NADH reduziert. Die Abnahme der NADH Konzentration ist proportional der Acetacetatmenge. Gemessen wird bei 366 mu.

Wegen eventueller Verunreinigungen der ß-Hydroxybutyratdehydrogenase mit Lactat- und Malatdehydrogenase ist es notwendig, im Blut vorhandenes Pyruvat und Oxalat vor Beginn der Acetacetatbestimmung durch Zugabe von reinen MDH und LDH Enzymen zu entfernen.

Pyruvat + NADH + H^+ $\rightleftharpoons$ Lactat + NAD^+

Oxalacetat + NADH + H^+ $\rightleftharpoons$ Malat + $NADH^+$

Die Bestimmung von Acetacetat erfolgte im Vollblut. Das Blut wurde nach der Abnahme sofort in ein bereitgestelltes, mit eisgekühlter Perchlorsäure gefülltes Reagenzglas mit der Vollpipette einpipettiert. Die Enteiweißung erfolgte gleich danach, um nicht die enzymatische Decarboxylierung von Acetacetat, die vom Blut beschleunigt wird (bei der Inkubation bei 37° mit 1µM Acetacetat/ml zerfallen 40 % der Ketosäuren in 1 Stunde) hervorzurufen.

Zur Enteiweißung werden in ein 10 ml Zentrifugenglas einpipettiert:

Perchlorsäure eiskalt	10 ml
Blut direkt aus der Vene	10 ml

mit einem Glasstab gut mischen - 10 Minuten bei 3000 U/min.

zentrifugieren. Überstand messen und dekantieren.
Aus dem Überstand 2,5 ml
zusetzen von Trikaliumphosphat 0,4 ml
mischen, 30 Minuten im Eisbad stehen lassen, auskristallisierte Perchlorsäure abfiltrieren.
Von diesem gepufferten Filtrat wird nach pH-Einstellung mit Kalilauge auf 6,8 - 7,0 (zur leichteren Einstellung $NaHCO_3$ in Spuren eingeblasen) und Temperierung auf ca 25° 2,0 ml zum Test eingesetzt.
Bestimmungsansatz: Wellenlänge 366 mu, Glasküvette 1 cm Schichtdicke; Temperatur 25°; Messung gegen Luft auf dem Extinktionsschreiber. In eine Küvette gibt man:
Filtrat 2,0 ml
NADH-Lösung 0,05 ml
mischen und Extinktion E_1 über ca 10 Minuten messen.
Zugeben
LDH/MDH Suspension 0,001 ml
über 10 Minuten messen, Extinktion E_2 ergibt sich durch Extrapolation auf die Zeit der Zugabe von LDH/MDH
$E_1 - E_2 = \Delta E_{Pyruvat}$.
Zugeben von
ß-Hydroxybutyratdehydrogenase-Lösung 0,02 ml
über ca 30 Minuten Extinktion messen, Extinktion E_3 erhält man durch Extrapolation auf die Zeit der Zugabe von ß-Hydroxybutyratdehydrogenase. $E_2 - E_3 = \Delta E_{Acetacetat}$.
Bestimmung des Verdünnungsfaktors: Blut besteht zu ca 80 % seines Gewichtes aus Flüssigkeit. 1 ml Blut wiegt 1,06 g. 10 ml Blut, die zum Test gebraucht wurden wiegen dann 10,6 g. 10 ml Perchlorsäure wurden bei der Enteiweißung zugesetzt. Es ergibt sich somit

$$\frac{10,6 \times 80}{100} + 10 = 18,48 \text{ ml Extrakt,}$$

davon wurden 2,5 ml mit 0,4 ml KOH neutralisiert = 2,9 ml; daraus wurden 2 ml in den Testansatz eingesetzt.

$$\frac{18,48}{10} \times \frac{2,9}{2,5} \times \frac{1}{2} = 1,07.$$

18,48 = Extraktvolumen 2,5 = Überstand
10 = Perchlorsäure 2 = Filtrat

2,9 = Überstand + KOH
1,07 ist der Verdünnungsfaktor zur Umrechnung von ug Acetacetat in der Küvette auf ug Acetacetat/ml Blut.
Berechnung des Acetacetatgehaltes: Das Acetacetat in der Küvette wird nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{\Delta E \times V \times MG}{\varepsilon \times d}$$

ΔE = Extinktion $E_2 - E_3$ $\quad\varepsilon$ = Extinktionskoeffizient
V = Gesamtvolumen $\quad$ d = Schichtdicke
MG = Molekulargewicht von Acetacetat

$$\frac{E \times 2{,}08 \times 102}{3{,}3} = \Delta E \times 64{,}3 \ \mu g/\text{Küvette}$$

$\Delta E \times 64{,}3 \times 1{,}07 = \Delta E \times 69 \ \mu g/ml$ Blut $= \Delta E \times 6{,}9$ mg/%

c) Bestimmung des ß-Hydroxybutyrates

Die Bestimmung des ß-Hydroxybutyrates erfolgte ebenfalls nach der von Williamson und Mellanby angegebenen Methode (41). Die D-(-)-ß-Hydroxybutyratdehydrogenase katalysiert die Reaktion:

ß-Hydroxybutyrat + NAD^+ $\rightleftharpoons$ Acetacetat + NADH + H^+

Die Gleichgewichtskonstante liegt bei 25^o = $K(H^+)$ = $1{,}45 \times 10^{-9}$
Bei pH 8,5 wird ß-Hydroxybutyrat zu 40 % zu Acetacetat oxydiert. Um die Reaktion vollständig von links nach rechts ablaufen zu lassen, muß Acetacetat abgefangen werden. Gemessen wird die Zunahme der Extinktion bei 334 mµ.
Das Enzympräparat ß-Hydroxybutyratdehydrogenase ist mit MDH und Spuren von Polyoldehydrogenase verunreinigt. Malat stört daher die ß-Hydroxybutyratbestimmung. Mannit und Sorbit, die gewöhnlich nicht im Gewebe vorkommen, werden in Gegenwart von NAD^+ langsam oxydiert.
Die Bestimmung von ß-Hydroxybutyrat erfolgte im Blut.
1. Enteiweißung: Sie erfolgte in gleicher Weise wie bei der Acetacetatbestimmung. 10 ml Blut direkt aus der Vene + 10 ml kalte Perchlorsäure mit Glasstab gut mischen; 10 Minuten bei 3000 U/min. zentrifugieren. Überstand messen, dekantieren und filtrieren.
Aus dem Überstand 2,5 ml
zusetzen von KOH ca 0,5 ml bis pH 9,2 - 9,5
(zur leichten pH Einstellung werden Spuren von Natriumbi-

carbonat eingeblasen.) Die zur pH Einstellung benötigte KOH Menge ist genau zu notieren, da sie zur Berechnung des Verdünnungsfaktors gebraucht wird.
30 Minuten in ein Eisbad stellen und auskristallisiertes Kaliumperchlorat abfiltrieren.
2. Bestimmungsansatz: Bei 334 mμ; Temperatur 37°; Schichtdicke 1 cm.
In eine Küvette pipettieren:

Hydrazinpuffer	1,0 ml
Trispuffer	0,5 ml
Filtrat	1,5 ml
NAD	0,1 ml

Stillstand der Reaktion abwarten und Extinktion E_1 messen.
Zugeben:
ß-Hydroxybutyratdehydrogenase 0,025 ml
nach 40 Minuten Extinktion E_2 ablesen. $E_2 - E_1 = \Delta E_{HB}$
Zur Kontrolle der Reaktion wird ein Standart- und ein Leerwert mitbestimmt. In den Standartansatz wird ein Na-Salz der Hydroxybuttersäure eingewogen und dann die Menge des Salzes bestimmt. Wir benutzen einen 2 mg/% Standart. Die gefundenen Werte lagen bei 60 - 70 % des eingewogenen Na-Salzes. Unter den beschriebenen Bedingungen soll jedoch D-(-)-ß-Hydroxybutyrat zu 98 % unter Bildung einer stöchiometrischen Menge NADH gebildet werden.
Der Verdünnungsfaktor wird wie folgt bestimmt:
Blut besteht zu ca 80 % seines Gewichtes aus Flüssigkeit. 1 ml Blut wiegt 1,06 g. 10 ml Blut, die zum Test gebraucht wurden wiegen dann 10,6 g. 10 ml Perchlorsäure wurden bei der Enteiweißung zugesetzt.
Es ergibt sich somit:

$$\frac{10,6 \times 80}{100} + 10 = 18,48 \text{ ml Extrakt, davon wurden 3 ml}$$

mit ca 0,5 ml KOH neutralisiert = 3,5 ml; daraus wurden 1,5 ml in den Testansatz eingesetzt.

$$\frac{18,48}{10} + \frac{3,5}{3} + \frac{1}{1,5} = 1,394$$

1,394 ist der Verdünnungsfaktor zur Umrechnung von ug ß-Hydroxybutyrat in der Küvette auf μg ß-Hydroxybutyrat/ml Blut.

Berechnung des ß-Hydroxybutyratgehaltes:
Das ß-Hydroxybutyrat in der Küvette wird nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{\Delta E \times V \times MG}{\varepsilon \times d}$$

ΔE = Extinktion $E_2 - E_1$ ε = Extinktionskoeffizient
V = Gesamttestvolumen d = Schichtdicke
MG = Molekulargewicht von ß-Hydroxybutyrat

$$\frac{\Delta E \times 3{,}1 \times 104}{6} = 53{,}6 \times \Delta E \ \mu g/\text{Küvette}$$

$\Delta E \times 53{,}6 \times 1{,}394$ = (mg%/ml ß-Hydroxybutyrat im Blut)

d) Bestimmung des Lactates

Lactat wird enzymatisch mit LDH nachgewiesen (28, 29). Als Meßgröße dient dabei das bei dieser Reaktion entstehende $NADH_2$. Das Gleichgewicht der Reaktion liegt fast vollständig auf Seiten des Lactats. Daher muß das entstehende Pyruvat durch Hydrazin abgefangen werden. Außerdem begünstigt basisches Milieu die Umkehrung der LDH-Reaktion. Daher wird die Reaktion mit Glycin-puffer auf pH 9 eingestellt.
Zur Enteiweißung wird 1 ml Venenblut mit der gleichen Menge 6 % Perchlorsäure gemischt. Nach 10 Minuten zentrifugieren wird vom klaren Überstand 0,1 ml entnommen und zu 2 ml der Pufferlösung gegeben. Dazu pipettiert man 0,03 ml LDH und 0,2 ml NAD. Der Leerwert wird mit 0,1 ml 6 % Perchlorsäure angesetzt. Die Lösungen werden geschüttelt und für genau 1 Stunde bei 25° C ins Wasserbad gestellt. Die Ablesung erfolgt mit Filter 366 nm im Photometer.

e) Bestimmung des Pyruvates

Pyruvat wird mit LDH nachgewiesen. Die Reaktion wird mit Dikaliumhydrogenphosphat gepuffert. Als Meßgröße dient die Abnahme der $NADH_2$-Konzentration (6, 26).
Zur Analyse benötigt man 4 ml Venenblut, das zur Enteiweißung zu gleichen Teilen mit 6 % Perchlorsäure versetzt wird. Um eine Hämolyse des Blutes zu vermeiden, dürfen die in der Pipette aufgezogenen 4 ml Blut nicht in das Zentrifugenglas geblasen werden, sondern sollen an der Glaswand durch

Schräghalten des Röhrchens herunterlaufen. Auch ein Umrühren des Blut-Perchlorsäuregemisches ist zu vermeiden. Um einen klaren Überstand zu erhalten, muß man mindestens 20 Minuten zentrifugieren. Vom Überstand gibt man 3 ml zu 1 ml der Pufferlösung. Das Gemisch wird 10 Minuten ins Eisbad gestellt und dann filtriert. Vom Filtrat pipettiert man 2 ml in die Küvette und gibt dazu 0,05 ml $NADH_2$. Nach Mischen mit einem Plastikspatel wird bei Filter 366 nm die $NADH_2$-Ausgangskonzentration abgelesen. Dann Zugabe von 0,05 ml LDH. Erste Ablösung erfolgt nach 2 Minuten, 3 weitere Ablösungen in Minutenabstand.

f) Bestimmung der freien Fettsäuren

Die freien Fettsäuren werden mit einer nach Duncombe modifizierten Methode bestimmt (11).
Verfahren: Die Bestimmung erfolgt hier durch die Messung der Farbintensität eines Kupfer-Fettsäuren-Komplexes.
Test:
1 ml Serum + 3 ml aqua dest. + 4 ml Chloroform werden in ein Zentrifugenglas gegeben. Die Mischung wird im verschlossenen Glas anschließend 5 Minuten maschinell geschüttelt. Dann wird 5 Minuten zentrifugiert, um die Phasen zu trennen und danach der wässrige Überstand mit Pipette und Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Von der unteren Phase wird 1 ml abpipettiert und in ein sauberes Schliffzentrifugenglas gebracht. Dann wird mit Chloroform auf 5 ml aufgefüllt und nach Zugabe von 2,5 ml Kupferreagenz (9 Teile wässrige 1 m Triäthanolaminlösung, 1 Teil 1 n Essigsäure und 10 Teile 0,45 % $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$-Lösung) wieder 10 Minuten geschüttelt. Anschließend pipettiert man von der unteren Phase 3 ml in ein Reagenzglas. Dazu gibt man 0,5 ml eines Diaethyldithiocarbaminatreagens (0,1 % Natriumdiaethyldithiocarbaminatlösung in Butanol-2-redest.). Bei Abwesenheit eines Kupfer-Fettsäuren-Komplexes entstehen nach Durchmischen je nach Konzentration verschiedene Farbintensitäten.
Abgelesen wird in einer 2 cm-Küvette bei 436 nm am Eppendorfphotometer. Als Vergleichslösung wurde eine Standartlösung, Palmitin-, Stearin- und Oleinsäure enthaltend, benützt.

g) Cholesterinbestimmung nach Liebermann-Burckhard. (25)
h) Bestimmung der Gesamtlipide nach Zöllner-Kirsch. (64)
i) Bestimmung der Triglyceride enzymatisch nach Kreuz-Eggstein. (12)

3. Statistische Auswertung

Aus den Einzelwerten wurden die Mittelwerte errechnet:

Mittelwert $\bar{x} = \frac{\Sigma x_i}{n}$ x_i = Summe der Einzelwerte
n = Anzahl der Glieder

Daraus wurde die Standardabweichung des Einzelwerts

$$s = \sqrt{\frac{\Sigma (\bar{x}-x_i)^2}{n}}$$

sowie die Standardabweichung des Mittelwerts errechnet:

$$s_x = \pm \frac{s}{\sqrt{n-1}}$$

In den Tabellen und Abbildungen wurde jeweils der Mittelwert ($\bar{x}$) $\pm$ der Standartabweichung des Mittelwerts (S.E.M.) angegeben.

III. E R G E B N I S S E

Die Ergebnisse sind aus folgenden 12 Tabellen und 3 Abbildungen zu ersehen.

Tabelle 1
Lebensalter, Körpergewicht und Körpergröße der in der Studie untersuchten Patienten.

Patient	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)
1	56	81,5	164
2	28	96,8	179
3	48	102,2	172
4	45	81,4	176
5	66	71,9	-
6	60	80,0	182
7	62	73	157
8	46	69,6	165
9	75	57,7	168
10	62	58,1	160
11	55	72,7	177
12	71	66,0	162
13	42	72,4	165
14	64	84,0	170
Mittelwert	56	76,2	169
S.	12,7	12,7	7,7
S.E.M.	3,3	3,4	2,1

Tabelle 2

Wichtige Laborbefunde der in der Studie untersuchten Patienten.

Patient	Serumcholesterin (mg %)			Gesamtlipide (mg %)			Gesamt-eiweiß (g %)	SGOT E/l	SGPT E/l	AP E/l	Bilirubin gesamt (mg %)
	Aufn.	8.-15.Tag	15.-24.Tag	Aufn.	8.-10.Tag	15.-24Tag					
1	1092	643	386	6680	3544	2400	7,7	12	9	22	0,5
2	1082	410	290	4620	954	1330	7,2	16	10	22	0,75
3	254	217	199	119	1040	1197	6,6	7	10	38	0,71
4	377	339	352	1066	1280	1155	6,6	9	10	20	0,83
5	345	237	330	1147	1180	1224	6,5	17	14	34	1,07
6	410	369	405	1190	1159	1180	7,3	16	12	26	1,39
7	332	1105	266	756	-	1130	6,8	5	6	12	0,73
8	360	337	316	1310	996	1240	6,4	85	84	46	-
9	257	274	256	1440	1135	868	6,7	6	3	30	0,35
10	311	299	439	995	1603	1060	7,9	16	10	33	0,68
11	366	-	-	2153	1025	-	7,5	20	20	17	0,78
12	618	305	282	3620	1565	872	6,7	40	15	25	0,77
13	323	234	-	834	-	-	8,0	21	20	18	0,51
14	340	310	287	1885	1645	1310	6,8	6	6	52	0,85
Mittel-wert	462	391	317	2063	1427	1246	7,0	20	16	28	0,76
S.	278	241	69	1731	709	391	0,54	20,9	20,0	11,4	0,26
S.E.M.	74	67	20	462	204	113	0,16	5,6	5,4	3,0	0,07

Tabelle 3

Blutglucosewerte nach Verabreichung von Actihaemyl bzw. physiologischer Kochsalzlösung während 2 Stunden.

	Actihaemyl 20 ml i.v.				Physiologische Kochsalzlösung i.v.			
Patient	nüchtern	30 Min.	60 Min.	120 Min.	nüchtern	30 Min.	60 Min.	120 Min.
1	185	181	179	168	171	177	166	166
2	46	68	70	76	-	-	-	-
3	149	133	127	118	105	105	105	111
4	64	72	62	67	82	82	77	102
5	91	90	97	101	87	92	102	90
6	78	78	85	82	67	67	65	86
7	66	66	59	59	68	75	72	70
8	63	61	70	67	-	-	-	-
9	190	215	225	197	177	188	180	174
10	80	87	86	88	-	-	-	-
11	-	-	-	-	148	145	-	-
12	91	96	106	96	66	69	78	75
13	71	74	75	85	-	-	-	-
14	72	78	83	82	83	80	81	78
15	169	164	153	147	214	208	205	195
16	84	84	85	85	68	76	79	84
Mittel-wert	100	103	104	101	111	113	110	111
S.	47,9	47,4	47,5	39,8	52,0	51,5	49,5	44,7
S.E.M.	12,3	12,2	12,2	10,2	15,0	14,8	14,9	13,4

Tabelle 4

Werte der freien Fettsäuren im Serum nach Verabreichung von Actihaemyl bzw. physiologischer Kochsalzlösung während 2 Stunden.

	Actihaemyl 20 ml i.v.				Physiologische Kochsalzlösung i.v.			
Patient	nüchtern	30 Min.	60 Min.	120 Min.	nüchtern	30 Min.	60 Min.	120 Min.
1	0,702	0,958	0,682	0,458	0.640	0,594	0,424	0,610
2	0,966	0,564	0,615	0,812	-	-	-	-
3	0,422	0,445	0,493	0,402	0,174	0,177	0,220	0,185
4	0,715	0,708	0,440	0,344	0,543	0,379	-	0,609
5	0,620	0,630	1,020	1,040	0,400	0,370	0,370	0,390
6	0,610	0,530	0,600	0,490	0,900	0,620	0,580	0,620
7	1,100	0,920	1,100	1,070	0,760	0,730	0,770	0,880
8	0,790	0,790	0,650	0,750	-	-	-	-
9	1,290	1,010	0,720	1,140	1,150	1,150	1,200	1,200
10	0,400	0,370	-	0,590	0,500	0.450	0,600	0,540
11	1,930	1,670	1,530	1,510	0,810	0,790	-	-
12	0,420	0,390	0,360	0,380	0,430	0,480	0,570	1,050
13	0,660	0,770	1,100	0,540	-	-	-	-
14	0,670	1,000	0,870	1,050	1,000	1,000	0,860	0,520
15	0,580	0,700	0,730	0,710	1,150	1,200	1,240	0,880
16	0,520	0,890	0,750	0,770	0,710	0,710	0,900	0,800
Mittel-wert	0,774	0,771	0,777	0,753	0,705	0,665	0,703	0,690
S.	0,393	0,319	0,304	0,332	0,296	0,309	0,326	0,284
S.E.M.	0,098	0,079	0,078	0,083	0,082	0,085	0,098	0,081

Tabelle 5

Blut-Lactatwerte nach Verabreichung von Actihaemyl bzw. physiologischer Kochsalzlösung während 2 Stunden.

	Actihaemyl 20 ml i.v.				Physiologische Kochsalzlösung i.v.			
Patient	nüchtern	30 Min.	60 Min.	120 Min.	nüchtern	30 Min.	60 Min.	120 Min.
1	9,2	7,0	7,8	9,4	8,7	6,8	5,5	5,4
2	4,6	4,1	3,6	4,2	-	-	-	-
3	14 6	10,7	13,5	11,5	9,6	8,5	9,6	11,2
4	7,8	7,7	8,8	-	7,5	9,9	7,3	11,7
5	7,0	8,8	7,1	7,0	8,7	8,4	6,9	7,2
6	10,2	7,8	8,3	9,4	9,8	6,5	6,3	7,0
7	11,4	9,3	9,2	12,3	9,1	8,4	8,45	7,45
8	5,9	7,2	5,2	4,0	-	-	-	-
9	9,7	8,2	7,9	6,6	15,0	-	13,4	12,5
10	8,4	-	-	-	7,5	5,4	7,9	4,5
11	8,8	5,3	3,9	5,7	6,6	-	-	-
12	14,5	6,4	4,5	4,7	8,9	10,8	18,4	14,0
13	9,5	10,3	8,6	11,9	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-
15	16,7	11,0	15,2	10,5	15,1	14,7	14,7	11,0
16	17,9	15,8	17,0	14,7	10,9	8,8	8,4	7,5
Mittel-wert	10,13	8,54	8,61	8,60	9,70	8,82	9,71	9,04
S.	3,58	2,87	4,08	3,48	2,69	2,60	4,04	3,13
S.E.M.	0,66	0,76	1,09	0,96	0,77	0,82	1,21	0,94

Tabelle 6

Werte des Pyruvats im Blut nach Verabreichung von Actihaemyl bzw. physiologischer Kochsalzlösung während 2 Stunden.

	Actihaemyl 20 ml i.v.				Physiologische Kochsalzlösung i.v.			
Patient	nüchtern	30 Min.	60 Min.	120 Min.	nüchtern	30 Min.	60 Min.	120 Min.
1	1,14	0,49	0,51	0,38	0,93	0,62	0,45	0,55
2	0,82	0,47	0,47	0,59	-	-	-	-
3	1,13	0,65	0,55	0,76	0,70	0,45	0,65	-
4	0,55	0,52	0,69	0,52	0,96	0,59	0,65	0,85
5	0,56	-	0,69	0,65	0,69	0,55	0,31	0,72
6	0,69	0,62	0,67	0,62	0,45	0,52	0,65	0,90
7	0,72	0,41	0,34	0,41	0,62	0,41	0,58	0,48
8	0,55	0,58	0,30	0,31	-	-	-	-
9	0,62	0,65	0,79	0,65	0,86	0,48	0,45	0,71
10	0,69	0,52	-	0,55	0,61	0,69	0,65	0,45
11	0,83	-	0,45	0,41	0,76	-	-	-
12	0,96	1,16	0,88	0,96	1,00	0,52	1,10	0,94
13	0,48	-	0,47	0,55	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-
15	0,69	0,59	0,96	0,28	0,76	0,55	0,55	0,55
16	0,89	0,76	0,52	0,78	0,52	0,64	0,55	0,37
Mittel-wert	0,75	0,61	0,59	0,56	0,73	0,54	0,59	0,60
S.	0,20	0,19	0,19	0,18	0,17	0,08	0,19	0,23
S.E.M.	0,05	0,05	0,05	0,04	0,05	0,02	0,05	0,06

Tabelle 7

Werte des ß-Hydroxybutyrats im Blut nach Verabreichung von Actihaemyl bzw. physiologischer Kochsalzlösung während 2 Stunden.

	Actihaemyl 20 ml i.v.				Physiologische Kochsalzlösung i.v.			
Patient	nüchtern	30 Min.	60 Min.	120 Min.	nüchtern	30 Min.	60 Min.	120 Min.
1	1,61	1,92	1,39	1,17	0,42	1,25	0,91	0,99
2	0,65	0,46	0,50	0,83	-	-	-	-
3	0,84	0,97	1,64	0,95	0,67	0,63	0,53	0,81
4	1,08	0,57	0,45	0,81	1,44	2,60	3,62	1,96
5	0,93	1,31	1,44	1,92	0,76	-	-	0,63
6	0,98	0,94	1,12	1,20	1,08	0,72	0,90	1,42
7	2,60	1,72	2,42	3,83	1,10	1,49	1,09	2,30
8	0,61	0,46	1,21	1,50	-	-	-	-
9	3,84	4,78	2,72	2,82	2,15	1,97	1,10	2,06
10	0,40	0,29	1,08	0,46	1,64	1,21	1,80	1,31
11	1,68	2,04	1,36	1,62	0,81	-	-	-
12	-	0,12	0,36	0,08	1,15	1,97	2,30	2,38
13	0,25	0,19	0,14	0,24	-	-	-	-
14	0,48	1,32	0.90	1,40	0,91	1,87	1,37	1,28
15	1,21	0.95	0,95	1,15	1,03	0,98	1,05	0,81
16	2,11	1,97	2,12	3,95	2,44	3,25	3,44	3,76
Mittel-wert	1,284	1,250	1,237	1,495	1,200	1,636	1,646	1,642
S.	0,964	1,141	0,729	1,142	0,581	0,802	1,046	0,897
S.E.M.	0,248	0,285	0,182	0,285	0,161	0,242	0,315	0,259

Tabelle 8

Werte des Acetacetats im Blut nach Verabreichung von Actihaemyl bzw. physiologischer Kochsalzlösung während 2 Stunden.

	Actihaemyl 20 ml i.v.				Physiologische Kochsalzlösung i.v.			
Patient	nüchtern	30 Min.	60 Min.	120 Min.	nüchtern	30 Min.	60 Min.	120 Min.
1	0,61	0,72	0,69	0,67	0,61	0,86	0,72	0,69
2	0,27	0,48	0,45	0,65	-	-	-	-
3	0,45	0,48	0,45	0,61	0,43	0,50	0,49	1,17
4	0,76	0,83	0,63	0,65	1,33	1,52	1,39	1,25
5	0,62	0,93	0,92	1,28	0,36	0,55	0,65	0,90
6	0,55	0,54	0,43	0,52	0,41	0,41	0,54	0,52
7	1,45	1,28	1,65	1,83	0,65	0,62	0,69	1,55
8	0,24	0,38	0,41	0,60	-	-	-	-
9	0,90	1,98	0,81	1,36	0,62	0,62	0,38	0,68
10	0,31	0,31	0,88	0,24	1,10	0,83	1,11	-
11	0,83	1,11	0,94	1,22	0,34	-	-	-
12	0,21	0,27	0,22	0,29	0,99	0,99	1,69	1,23
13	0,96	0,56	0,57	0,48	-	-	-	-
14	-	0,59	0,55	0,48	0,52	0,60	0,95	-
15	0,45	0,35	0,39	0,44	0,35	0,23	0,28	0,21
16	0,97	0,65	0,83	1,55	0,95	0,96	1.01	0,92
Mittel-wert	0,63	0,71	0,67	0,80	0,66	0,72	0,82	0,91
S.	0,34	0,44	0,33	0,48	0,32	0,33	0,42	0,39
S.E.M.	0,08	0,11	0,08	0,12	0,08	0,09	0,12	0,12

Tabelle 9

Verhalten des Quotienten aus ß-Hydroxybutyrat und Acetacetat nach Verabreichung von Actihaemyl bzw. physiologischer Kochsalzlösung während 2 Stunden.

	Actihaemyl 20 ml i.v.				Physiologische Kochsalzlösung i.v.			
Patient	nüchtern	30 Min.	60 Min.	120 Min.	nüchtern	30 Min.	60 Min.	120 Min.
1	2,60	2,70	2,00	1,75	0,69	1,45	1,26	1,44
2	2,40	0,96	1,11	1,28	-	-	-	-
3	1,87	2,16	2,31	1,56	1,56	1,26	1,08	0,69
4	1,42	0,69	0,72	1,25	1,08	1,71	2,60	1,57
5	1,50	1,41	1,57	1,50	2,12	-	-	0,70
6	1,79	1,74	2,60	2,31	2,64	1,76	1,67	2,74
7	1,79	1,35	1,47	2,09	1,70	2,40	1,58	1,48
8	2,54	1,21	2,96	2,50	-	-	-	-
9	4,25	2,42	3,36	2,08	3,46	3,18	2,90	3,04
10	1,29	0,94	1,23	1,92	1,49	1,46	1,62	-
11	2,02	1,84	1,45	1,33	2,38	-	-	-
12	-	0,44	1,64	-	1,16	1,99	1,36	2,02
13	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	2,24	1,64	2,92	1,75	3,12	1,44	-
15	2,69	2,71	2,34	2,62	2,94	4,26	3,75	3,85
16	2,18	3,04	2,56	2,55	2,57	3,38	3,40	4,10
Mittel-wert	2,18	1,72	1,93	1,97	1,96	2,36	2,06	2,16
S.	0,77	0,80	0,73	0,54	0,80	0,98	0,93	1,21
S.E.M.	0,21	0,20	0,19	0,14	0,22	0,29	0,28	0,38

Tabelle 10

Verhalten des Lactat-Pyruvat-Quotienten nach Verabreichung von Actihaemyl bzw. physiologischer Kochsalzlösung während 2 Stunden.

	Actihaemyl 20 ml i.v.				Physiologische Kochsalzlösung i.v.			
Patient	nüchtern	30 Min.	60 Min.	120 Min.	nüchtern	30 Min.	60 Min.	120 Min.
1	8,1	14,3	15,3	24,8	9,4	11,0	12,2	9,8
2	5,6	8,7	7,7	7,1	-	-	-	-
3	12,9	16,5	24,6	15,1	13,7	18,9	14,8	-
4	14,2	14,8	12,8	-	7,8	16,8	11,2	13,8
5	12,5	-	10,3	10,7	12,6	15,3	22,2	10,0
6	14,8	12,6	12,4	15,2	21,8	12,5	9,7	7,8
7	15,8	22,7	27,1	30,0	14,7	20,4	14,6	15,5
8	10,7	13,3	17,3	12,9	-	-	-	-
9	15,7	12,6	10,0	10,1	17,4	-	29,8	17,6
10	12,2	-	-	-	12,3	7,8	12,1	10,0
11	10,6	-	8,7	13,9	8,7	-	-	-
12	15,1	5,5	5,1	4,9	8,9	20,8	16,7	14,9
13	19,8	-	18,3	21,6	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-
15	24,2	18,6	15,8	37,6	19,9	26,7	26,7	20,0
16	20,1	20,8	32,7	18,9	21,0	13,7	15,3	20,2
Mittel-wert	14,15	14,58	15,57	17,13	14,01	16,39	16,84	13,96
S.	4,75	5,01	7,91	9,32	5,00	5,52	6,57	4,45
S.E.M.	1,22	1,51	2,11	2,58	1,44	1,74	1,98	1,41

Tabelle 11

Durchschnittswerte der Blutglucose und anderer Stoffwechselparameter nach Verabreichung von Actihaemyl bzw. physiologische Kochsalzlösung an jeweils den gleichen Patienten (n = 12).

		Actihaemyl 20 ml i.v.				Physiologische Kochsalzlösung i.v.			
		nüchtern	30 Min.	60 Min.	120 Min.	nüchtern	30 Min.	60 Min.	120 Min.
Blutzucker mg %	Mittelwert	113	114	115	109	108	111	110	112
	S.	50	51	52	44	53	53	50	45
	S.E.M.	15	15	16	13	16	16	15	13
Freie Fettsäuren mval/l	Mittelwert	0,67	0,71	0,71	0,70	0,70	0,65	0,70	0,69
	S.	0,27	0,24	0,23	0,30	0,31	0,32	0,33	0,28
	S.E.M.	0,08	0,07	0,07	0,09	0,09	0,09	0,10	0,08
Lactat mg %	Mittelwert	11,3	8,9	9,4	9,2	9,8	8,8	9,7	9,0
	S.	3,66	2,85	4,17	3,18	2,71	2,61	4,04	3,14
	S.E.M.	1,06	0,86	1,26	1,01	0,78	0,82	1,22	0,95
Pyruvat mg %	Mittelwert	0,79	0,64	0,64	0,58	0,74	0,55	0,60	0,60
	S.	0,20	0,21	0,19	0,20	0,17	0,08	0,20	0,23
	S.E.M.	0,06	0,07	0,06	0,06	0,05	0,02	0,06	0,06
ß-Hydroxybutyrat mg %	Mittelwert	1,46	1,40	1,38	1,65	1,23	1,63	1,70	1,64
	S.	1,02	1,22	0,74	1,25	0,59	0,80	1,09	0,90
	S.E.M.	0,31	0,35	0,21	0,36	0,17	0,24	0,34	0,26
Acetacetat mg %	Mittelwert	0,66	0,74	0,70	0,83	0,69	0,72	0,82	0,91
	S.	0,35	0,48	0,37	0,53	0,32	0,33	0,42	0,40
	S.E.M.	0,10	0,14	0,11	0,15	0,09	0,09	0,12	0,13

Tabelle 12

Durchschnittswerte des Serumcholesterins, des Gesamtglycerins sowie der Gesamtlipide nach Verabreichung von Actihaemyl bzw. physiologischer Kochsalzlösung (n = 4).

		Actihaemyl 20 ml i.v.				Physiologische Kochsalzlösung i.v.			
		nüchtern	30 Min.	60 Min.	120 Min.	nüchtern	30 Min.	60 Min.	120 Min.
Cholesterin mg %	Mittelwert	328	322	334	342	319	317	259 (n=2)	321
	S.	88,5	82,1	64,3	48,5	132,9	141,1	69,2	130,5
	S.E.M.	44,2	41,0	32,2	24,2	77,7	81,4	48,9	75,3
Gesamtglycerin mg %	Mittelwert	47,4	43,4	44,9	46,2	48,2	45,6	51,6	44,1
	S.	11,90	15,07	10,61	11,91	24,65	17,35	19,02	11,42
	S.E.M.	5,95	7,53	5,30	5,95	14,23	10,02	13,44	6,69
Gesamtlipide mg %	Mittelwert	1351	1340	1490	1253	1134	1257	1071	1473
	S.	238,8	425,1	754,9	342,4	98,7	6,4	26,8	567,2
	S.E.M.	119,4	212,5	377,4	171,2	57,0	3,7	18,9	327,4

Werte der Blutglucose und der freien Fettsäuren nach Verabreichung von Actihaemyl bzw. physiologischer Kochsalzlösung (n=12)

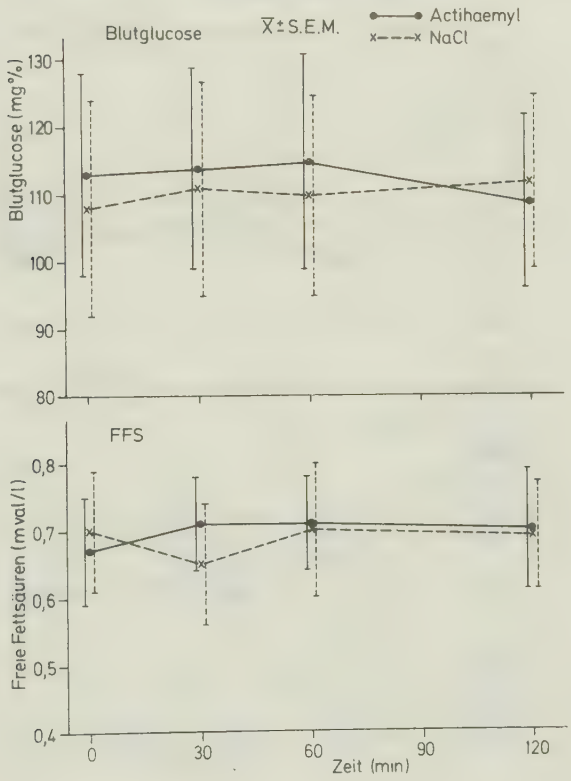

Abbildung I

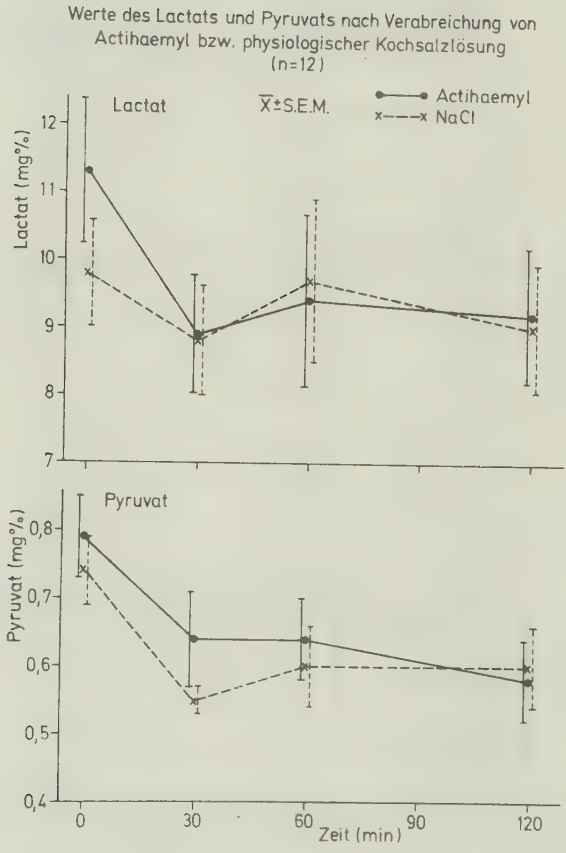

Abbildung II

Werte des β-Hydroxybutyrats und Acetacetats nach Verabreichung von Actihaemyl bzw. physiologischer Kochsalzlösung (n=12)

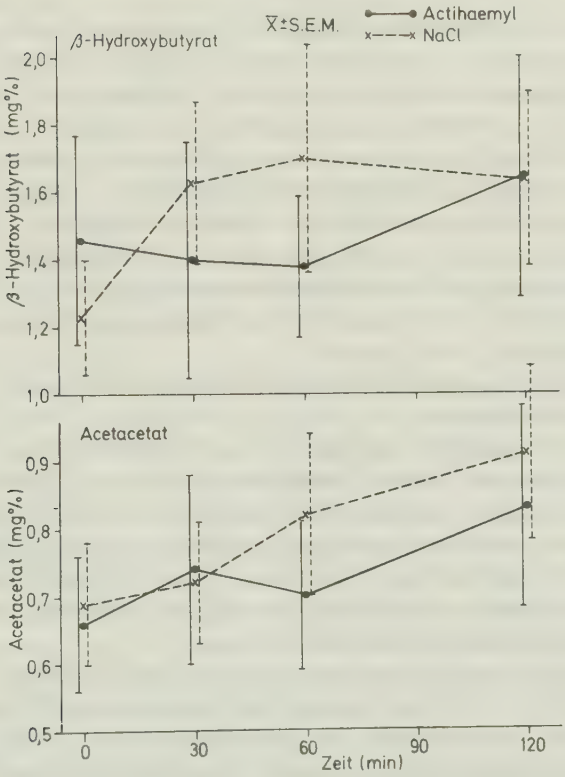

Abbildung III

IV. D I S K U S S I O N

1. Besprechung des vorliegenden Schrifttums

Hier sollen nur kurz die Ergebnisse der Untersuchungen angegeben werden, die sich speziell mit dem Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel unter Einfluß von Actihaemyl beschäftigt haben.

Am epidydimalen Fettgewebe der Ratte konnte von Parade und Mitarbeitern (46) eine insulinähnliche Wirkung einer 4 %igen Actihaemyllösung auf Grund der Messung von Glucoseaufnahme, Glucoseoxydation, Triglyceridsynthese sowie Hemmung der durch Adrenalin induzierten Lipolyse gezeigt werden. Dieser ILA-Effekt war durch Insulin-Antiserum nicht zu unterdrücken und entspricht etwa einem Wert von 25 - 30 Mikroeinheiten/ml. Von den Autoren werden eine direkte insulinähnliche Wirkung auf den Stoffwechsel der Zelle selbst sowie eine günstige Beeinflußung der interstitiellen Diffusion von Glucose diskutiert.

Am eviszerierten, nephrektomierten Kaninchen sowie am isolierten Haemidiaphragma der Ratte fanden Mohnike und Mitarbeiter (44) unter dem Einfluß des Blutextraktes einen vermehrten intrazellulären Einstrom von Glucose, eine geringfügige Steigerung des Glykogenbestandes am Haemidiaphragma bei nicht veränderten Sauerstoffverbrauch sowie eine Aktivierung der Pyruvatbildung. Bereits einige Jahre vorher hatte Quadbeck an Mäusen eine Steigerung des Glucosetransports vom Blut ins Gehirn nachgewiesen (49).

Weitere Untersuchungen von Bachmann und Mitarbeitern (4) konnten die in vitro gewonnenen Ergebnisse am Ganztier bestätigen. Bei intravenösen Glucosebelastungen an Ratten zeigte sich nach Zusatz von Actihaemyl eine Vergrößerung des Glucoseverteilungsraumes sowie ein rascherer Abfall der Blutglucose gegenüber den Kontrollgruppen (Glucose gelöst in Ringerlösung bzw. Actihaemylleerpräparat). Bei einem durch Insulin-Antikörper an Ratten erzeugten Diabetes führte eine Vorbehandlung mit Actihaemyl zu einer rascheren Normalisierung des Blutzuckers gegenüber den Kontrollen. Nach intraperitonealer Injektion des Blutextraktes über 1 Woche war ein signifikantes

Absinken des Blutzuckers im Vergleich zu einer Vorbehandlung mit Ringerlösung bzw. Actihaemylleerpräparat feststellbar. Das Actihaemylleerpräparat ist eine künstlich hergestellte Lösung mit den wesentlichen im Actihaemyl analytisch festgestellten Bestandteilen. Im akuten Versuch führte eine intraperitoneale Injektion des Blutextraktes zu einem Anstieg des Zwerchfellglykogens 1 Stunde p.i., während Blutglucose und Leberglykogen keine signifikanten Änderungen aufwiesen.
In elektronenmikroskopischen Untersuchungen fand Frost (15) bei einer alimentär erzeugten Hypercholesterinämie beim Kaninchen massive Thrombozyten und Cholesterinablagerungen an den Arterienwänden. Nach Vorbehandlung mit Actihaemyl konnten diese Veränderungen weitgehend verhindert werden. Eine vorherige Gabe hoher Actihaemyldosen führte nach Infusion einer Fettemulsion zu einem verstärkten Absinken der freien Fettsäuren, der Triglyceride und der Blutglucose im Vergleich zu Kontrolltieren. Außerdem wurde nach Vorbehandlung mit intravenös verabreichten Actihaemyl an freiwilligen gesunden Versuchspersonen ein Abfall des Blutglucosespiegels sowie ein leichtes Absinken der Enzymaktivität, der SGOT und der LDH beobachtet.
Hammerl und Pichler (22) untersuchten am Menschen das Verhalten der Serumlipide unter Actihaemyleinfluß bei länger dauernder Verabreichung sowie die nach Fettbelastungen auftretenden Veränderungen der Serumtrübung. Nach Injektion von täglich 2 x 1 Amp. Actihaemyl i.m. über 5 Wochen zeigte sich ein günstiger Einfluß des Blutextraktes auf den Serumcholesterinspiegel, der sich im Auslaßversuch bestätigte. Nach Fettinfusion trat bei gleichzeitiger Applikation von Actihaemyl im akuten Versuch ein wesentlich geringerer und kürzer andauernder Anstieg der Serumtrübung im Vergleich zur Kontrolle mit einer Fettinfusion alleine auf. Aus derselben Arbeitsgruppe wurden von Hammerl und Mitarbeiter (23) weitere Untersuchungen über den Einfluß von Actihaemyl auf die freien Fettsäuren, die Blutglucose und die eosinophilen Leukozyten vorgenommen. Nach Injektion von nur 2 Amp. (also 4 ml) Actihaemyl wurde bei 20 männlichen Patienten im Alter zwischen 28 und 62 Jahren über einen Zeitraum von 2 Stunden ein signifikanter Abfall der freien

Fettsäuren im Plasma festgestellt. Die Blutglucosewerte zeigten während des Untersuchungszeitraums keine signifikante Änderung. Bei weiterer Differenzierung ergab sich jedoch ein Abfall der hohen und ein Anstieg der niedrigen Blutglucosewerte unter Actihaemyleinfluß. Die Ergebnisse wurden wiederum in Bezug auf einen möglichen ILA-Effekt von Actihaemyl diskutiert.

2. Besprechung der eigenen Ergebnisse

In die vorliegende Studie wurden 14 stationär behandelte Patienten aufgenommen. Das Durchschnittsalter betrug 55 Jahre. Es bestand ein Übergewicht von ca 10 - 20 % (Tabelle 1). Patient Nr. 4 sowie Patient Nr. 6 wurden zweimal untersucht. (Patient Nr. 4 erscheint in Tabelle 3 bis Tabelle 10 unter Nr. 4 und Nr. 7, Patient Nr. 6 unter Nr. 6 und Nr. 8). Die ersten Untersuchungen mit Actihaemyl bzw. Kochsalz wurden bei Patient Nr. 4 zwischen dem 15. und 24. Tag, die zweiten Untersuchungen zwischen dem 50. und 65. Tag des stationären Aufenthaltes durchgeführt. Bei Patient Nr. 6 wurden die ersten Untersuchungen zwischen dem 8. und 15. Tag des stationären Aufenthaltes, die zweiten Untersuchungen zwischen dem 30. und 40. Tag durchgeführt. Bei 9 weiteren Patienten wurde die Kochsalz- bzw. Actihaemylgabe zwischen dem 1. und 15. Tag und bei 2 Patienten zwischen dem 15. und 24. Tag vorgenommen. Patient Nr. 1 wurde zwischen dem 40. und 50. Tag nach stationärer Aufnahme untersucht. Wie aus Tabelle 2 zu ersehen, bestand bei allen untersuchten Patienten mit Ausnahme von Patient Nr. 3 eine deutliche Hyperlipoproteinämie. Bei Patient Nr. 3 lag ein langjähriger Diabetes mellitus sowie eine hochgradige Adipositas vor. Bei normalen Serumcholesterinwerten waren jedoch nur die Serumgesamtlipide geringgradig erhöht. Eine Differenzierung der Hyperlipoproteinämie mittels Lipidelektrophorese war nur bei Patient Nr. 2 und Patient Nr. 6 vorgenommen worden. Bei Patient Nr. 2 bestand neben einer Hyperlipoproteinämie Typ 5 nach Fredrickson und Lees ein latenter Diabetes mellitus. Bei Patient Nr. 6 konnte eine Hyperlipoproteinämie Typ 2 nach Fredrickson und Lees mittels Lipidelektrophorese diagnostiziert werden. Es bestand kein Anhalt für eine diabetische Stoffwechselstörung. Bei Patient Nr. 4 und Patient Nr. 11 wurde keine

weitere Differenzierung der Hyperlipoproteinämie mittels Lipidelektrophorese vorgenommen. Eine Glucosetoleranzstörung war bei beiden Patienten nicht nachweisbar. Bei den übrigen Patienten bestand ein Diabetes mellitus, der entweder mit Diät alleine (Nr. 2, 10, 12, 14, 16), mit Diät und oralen Antidiabetika (Nr. 3, 5, 9, 15) oder mit Diät und Insulin (Nr. 1, 11) behandelt wurde. Die Ergebnisse weiterer Laboruntersuchungen wie Gesamteiweiß, SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase sowie Bilirubin sind ebenfalls aus Tabelle 2 ersichtlich. Lediglich bei Patient Nr. 8 bestand ein deutlicher Leberparenchymschaden im Rahmen einer chronischen Cholangio-Hepatitis.

Nachdem orientierende Untersuchungen des Serumcholesterins, der Serumgesamtlipide sowie der Neutralfette im Blut bei Patient Nr. 1 - 4 gezeigt hatten, daß im akuten Versuch sowohl nach Actihaemylgabe wie auch nach Gabe von physiologischer Kochsalzlösung keine Änderung auftrat, wurde bei den weiteren Untersuchungen auf die Bestimmung dieser Parameter verzichtet (Tabelle 12).

Bei Auswertung des Gesamtkollektivs ist nach intravenöser Verabreichung von Actihaemyl bzw. physiologischer Kochsalzlösung innerhalb des Beobachtungszeitraums von 120 Minuten kein signifikanter Unterschied des Blutglucosespiegels sowie der freien Fettsäuren im Serum zu beobachten. Innerhalb der einzelnen Untersuchungsreihen mit Actihaemyl bzw. physiologischer Kochsalzlösung war zwar ein ganz geringer Anstieg des durchschnittlichen Wertes der Blutglucose im Vergleich zum Ausgangswert nachweisbar, der jedoch in keinem Falle signifikant ist. Der Spiegel der freien Fettsäuren zeigt ebenfalls im Vergleich zu den Ausgangswerten in beiden Untersuchungsreihen ein nahezu identisches Verhalten (Tabelle 3, Tabelle 4, Abbildung I).

Sowohl die Verabreichung von physiologischer Kochsalzlösung wie auch von Actihaemyl führen nach 30 Minuten zu einem raschen Abfall von Lactat im Blut, der nach Actihaemylgabe durchschnittlich 1,6 mval/l, nach Gabe von physiologischer Kochsalzlösung durchschnittlich 0,9 mval/l beträgt. Im

weiteren Beobachtungszeitraum ändert sich der Blutlactatspiegel nach Actihaemylgabe nur geringfügig, während nach Gabe von physiologischer Kochsalzlösung nach 60 Minuten nochmals ein geringer Anstieg des Blutlactats auftritt (Tabelle 5, Abbildung II). Ähnlich wie das Lactat fällt auch das Pyruvat im Blut nach Gabe von Actihaemyl bzw. physiologischer Kochsalzlösung zum Zeitpunkt nach 30 Minuten gegenüber dem Ausgangswert ab. Auffallend ist, daß der Pyruvatspiegel nach vorheriger Injektion von physiologischer Kochsalzlösung nach 120 Minuten den Ausgangswert erreicht hat, während nach intravenöser Verabreichung von Actihaemyl der Pyruvatspiegel im Blut kontinuierlich weiter abfällt (Tabelle 6, Abbildung II). Aus der Tabelle 11 ist zu ersehen, daß bei statistischer Auswertung der Patienten bei denen auch jeweils ein Kontrollversuch vorgenommen werden konnte keine wesentliche Änderung im Verhalten des Lactat und Pyruvat im Blut in beiden Untersuchungsreihen besteht. Auch nach statistischer Auswertung mit dem t-Test für gebundene Stichproben zeigte das Verhalten des Blutlactats bis hin zur 120. Minute sowie das Verhalten des Pyruvats bis hin zur 60. Minute gegenüber der jeweiligen Kontrollkurve keinen signifikanten Unterschied. Das gegensätzliche Verhalten des Pyruvats im Blut 120 Minuten nach Actihaemylinjektion im Vergleich zur Injektion von Kochsalz konnte ebenfalls nicht signifikant abgesichert werden ($P < 0{,}90$).

Nach Actihaemylverabreichung sowie nach Verabreichung von physiologischer Kochsalzlösung zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg des Acetacetatspiegels im Blut (Tabelle 8, Tabelle 11, Abbildung III). Im Vergleich zu Stoffwechselgesunden sind bei dem untersuchten Kollektiv die Werte des Acetacetats erhöht (mittlerer Normwert 0,33 mg %). Auffallend ist der nahezu lineare Anstieg des Acetacetats über den Untersuchungszeitraum von 2 Stunden nach Gabe von physiologischer Kochsalzlösung, während nach Injektion von Actihaemyl eine gewisse Verzögerung des Anstiegs nach 60 und 120 Minuten beobachtet werden kann. Insgesamt kommt

es jedoch im Vergleich zu den Ausgangswerten nur zu einem geringen Anstieg des Acetacetats im Blut nach 2 Stunden (nach Gabe von physiologischer Kochsalzlösung um 0,17 mg %, nach Gabe von Actihaemyl um 0,25 mg %). Weder der Vergleich der Ausgangswerte zu den Endwerten innerhalb einer Gruppe, noch der Vergleich der Prüf- und Kontrollgruppe zeigten signifikante Unterschiede.
Bei ähnlichen Ausgangswerten (Tabelle 7, Tabelle 11, Abbildung III) steigt das ß-Hydroxybutyrat im Blut 30 Minuten nach Kochsalzgabe rasch um durchschnittlich 0,4 mg % an und verbleibt nach 60 und 120 Minuten bei etwa denselben Werten. Die Ausgangswerte sind ähnlich wie beim Acetacetat im Vergleich zu stoffwechselgesunden Probanten erhöht (mittlerer Normalwert 0,33 mg % postprandial, 0,91 mg % nach 12-stündigem Hunger). Nach Injektion von Actihaemyl bleibt der nach Kochsalzgabe beobachtete Anstieg des ß-Hydroxybutyrats im Blut aus. Es kommt im Gegenteil zu einem geringen Abfall nach 30 und 60 Minuten und erst nach 120 Minuten zu einem gegenüber dem Ausgangswert ansteigenden Wert. Insgesamt steigt der mittlere Blutspiegel des ß-Hydroxybutyrats während der Untersuchung im Vergleich zum Ausgangswert nach Actihaemylgabe um etwa 0,2 mg %, nach Gabe von physiologischer Kochsalzlösung um etwa 0,4 mg % an.
Wie aus Tabelle 10 zu ersehen ist, zeigt der Quotient aus Lactat und Pyruvat nach Verabreichung von Actihaemyl einen langsamen Anstieg. Nach Verabreichung von physiologischer Kochsalzlösung kommt es zunächst zu einem leichten Anstieg des Lactat-Pyruvat-Quotienten der 120 Minuten nach Kochsalzgabe von einem Abfall gefolgt wird. Der Quotient aus ß-Hydroxybutyrat und Acetacetat fällt 30 Minuten nach intravenöser Actihaemylgabe leicht ab und hat nach 60 bzw. 120 Minuten in etwa wiederum den Ausgangswert erreicht. Nach Gabe von physiologischer Kochsalzlösung kommt es nach 30 Minuten zunächst zu einem vorübergehenden Anstieg des Quotienten; nach 60 und 120 Minuten fällt der Quotient wiederum in etwa auf die Höhe des Ausgangswertes ab (Tabelle 9). Signifikante Unterschiede waren sowohl bei dem Lactat-Pyruvat-Quotienten als auch bei dem Quotienten aus ß-Hydroxybutyrat und Acet-

acetat weder innerhalb einer einzelnen Untersuchungsreihe noch bei Vergleich bei der Untersuchungsreihe nachweisbar. Ausgehend von dem von Hammerl und Mitarbeitern beim Menschen gefundenen antilipolytischen Effekt unter Einfluß einer geringen Actihaemyldosis im akuten Versuch wurde in der vorliegenden Studie der Einfluß auf Metaboliten des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, allerdings nach Applikation einer 5mal größeren Actihaemyldosis, untersucht. Um einen möglichen zusätzlichen therapeutischen Effekt nachzuweisen, wurden zu der Studie Patienten mit einer Hyperlipoproteinämie herangezogen (Tabelle 2). Zusätzlich wurde in den meisten Fällen jeweils eine Kontrolluntersuchung vorgenommen, bei der statt Actihaemyl physiologische Kochsalzlösung in der selben Menge intravenös verabreicht wurde. Im Gegensatz zu dem von Hammerl untersuchten Patientenkollektiv, bei dem Leberparenchymschäden, eine cardiale Dekompensation oder eine konsumierende Erkrankung ausgeschlossen war, zeigte sich weder im Vergleich zu den entsprechenden Ausgangswerten noch im Vergleich zu den Mittelwerten der Kontrollversuche eine Änderung des Spiegels der freien Fettsäuren nach Actihaemylgabe (Tabelle 4, Tabelle 11).
In dem untersuchten Patientenkollektiv fanden sich natürlich abhängig vom Diabetestyp deutliche Unterschiede des Blutglucosespiegels, die die entsprechenden statistischen Schwankungen erklären (Tabelle 3, Abbildung I). Die ebenfalls von Hammerl und Mitarbeitern gemachte Beobachtung eines Abfalls der hohen und eines Anstiegs der niedrigen Blutglucosewerte nach Actihaemylgabe konnte nicht bestätigt werden. Es fand sich sowohl nach Actihaemylinjektionen als auch nach Gabe von physiologischer Kochsalzlösung in den meisten Fällen ein leichter Anstieg niedriger Blutglucosewerte um wenige mg %, während bei hohen Ausgangswerten der Blutglucosespiegel ein inkonstantes Verhalten während des Versuchszeitraumes in beiden untersuchten Gruppen auftritt (Tabelle 3). Die Mittelwerte des Blutglucosespiegels zeigen untereinander und in beiden Gruppen keine wesentliche Änderung. Der von Bachmann und Mitarbeitern beobachtete

günstige Effekt von Actihaemyl auf die Glucosetoleranz bei Ratten kann somit für den Menschen nicht bestätigt werden. Die von anderen Autoren (22) gefundene günstige Wirkung auf den Serumcholesterinspiegel nach mehrwöchiger Verabreichung von Actihaemyl war im akuten Versuch ebenfalls nicht nachzuweisen (Tabelle 12).

Betrachtet man das Verhalten von Lactat und Pyruvat bzw. von ß- Hydroxybutyrat und Acetacetat im Blut, so zeichnet sich bei den Ketonkörpern ein möglicher Trend bezüglich einer doch vorhandenen, wenn auch geringen, Stoffwechselwirkung von Actihaemyl am Menschen ab. Die Ketonkörper im Blut bestehen in etwa zu 2/3 aus ß-Hydroxybutyrat und in etwa zu 1/3 aus Acetacetat und Aceton. Entsprechend dem Redoxzustand der Zelle stellt sich zwischen Acetacetat und seinem Reduktionsprodukt ß-Hydroxybutyrat ein Gleichgewicht ein. Die Bildung von D-ß-Hydroxybutyrat aus Acetacetat in den Mitochondrien ist NADH-abhängig (63). Während nach intravenöser Applikation von physiologischer Kochsalzlösung ein rascher Anstieg von ß-Hydroxybutyrat auftritt, kommt es nach Actihaemylinjektion sogar zu einem leichten Abfall. Der nach Kochsalzinjektion nahezu lineare Anstieg von Acetacetat über den gesamten Versuchszeitraum bis zu 120 Minuten wird ebenfalls unter Actihaemyleinfluß verzögert. Die beschriebenen Veränderungen sind jedoch nicht signifikant unterschiedlich und könnten möglicherweise auf eine Beeinflußung der Ketonkörperbildung durch Actihaemyl hinweisen (Tabelle 7, 8, 9, 11, Abbildung III).

Das Verhältnis von Lactat und Pyruvat gibt Aufschluß über das Redoxpotential des Lebercytoplasmas also über das Verhältnis von NAD^+ zu $NADH_2$. In neuerer Zeit wird jedoch die Aussagekraft des Lactat-Pyruvat-Quotienten als Hinweis für das intrazelluläre Redoxpotential angezweifelt (2). Der Anstieg des Blutlactats ist ein charakteristisches Merkmal eines gesteigerten Kohlenhydratstoffwechsels. So führen z. B. Glucose-, Galaktose- oder Fruktoseinfusionen, aber auch eine Hypoglykämie nach Insulininjektion, zu einem Anstieg des Lactats im Blut (14). Sowohl nach Kochsalz

als auch nach Actihaemylgabe fallen die Spiegel des Blutlactat und parallel dazu die Spiegel des Pyruvat im Blut gleichsinnig ab (Tabelle 5, 6, 11, Abbildung II). Es zeigt sich keine Änderung der entsprechenden Quotienten während der gesamten Versuchsdauer (Tabelle 10). Die aufgezeigten Befunde sprechen gegen eine Steigerung des Kohlenhydratstoffwechsels unter Einfluß von Actihaemyl wie sie im Tierversuch gezeigt werden konnte.

V. ZUSAMMENFASSUNG

An 14 stationär behandelten Patienten wurde die Wirkung von Actihaemyl auf Metaboliten des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels untersucht. Neben einer Hyperlipoproteinämie bei allen Patienten bestand bei 11 Patienten ein latenter oder manifester Diabetes mellitus.
Bei der Auswertung des Gesamtkollektivs nach intravenöser Verabreichung von 20 ml Actihaemyl bzw. physiologischer Kochsalzlösung innerhalb des Beobachtungszeitraums von 120 Minuten fand sich kein wesentlicher Unterschied des Blutglucosespiegels und des Spiegels der freien Fettsäuren im Serum sowohl im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten als auch im Vergleich zur Kontrollgruppe. Ebenso war keine Änderung des Serumcholesterins, des Glyceridglycerins und der Gesamtlipide nachweisbar.
Die fehlende Beeinflußung des Lactat- und Pyruvatspiegels nach Actihaemylapplikation im Vergleich zur Kontrollgruppe spricht gegen eine Steigerung des Kohlenhydratstoffwechsels am Menschen. Dagegen deuten Veränderungen des ß-Hydroxybutyrats im Sinne eines leichten Abfalls sowie Veränderungen des Acetacetats im Sinne eines verzögerten Anstiegs im Vergleich zu Werten der Kontrollgruppe auf eine mögliche Beeinflußung der Ketonkörperbildung durch Actihaemyl hin. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant abzusichern.
Die Ergebnisse sprechen für eine praktisch fehlende Beeinflußung des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels durch Actihaemyl am Menschen im akuten Versuch.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. v. ALBERT, H.-H.: "Untersuchungen zur Frage des Sauerstoffmangels in der Knochenmarkkultur". Österr. Monatsh. ärztl. Fortbildg., Sonderheft: Probleme der Sauerstoffutilisation, 1964: 57

2. ALBRECHT, E. u. ALBRECHT, H.: "Ärztliche Forschung im Hochgebirge - Sauerstoffmangel in gesunden Tagen". Berl. Ärztekammer 7 (1970) 175

3. ALPERT, N.R.: Regulation of lactate metabolism. Helvetica Medica Acta 35 (1969/70) 335

4. BACHMANN, W., FÖRSTER, H. u. MEHNERT, H.: " Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung eines eiweißfreien Blutextraktes auf den Glucosestoffwechsel." Arneimittel-Forsch. 18 (1968) 1023

5. LA BARRE, J. u. ALECHINSKY, A.: "Über die antiulceröse und heilungsfördernde Wirkung eines eiweißfreien Blutextraktes auf Magen- und Hautulcera". Med. exp. 9 (1963) 202

6. BAUER, H.: Vergleichende Studien zur Methodik und klinischen Bedeutung der Brenztraubensäurebestimmung im Blut. Biochem. Z. 327, 491 (1956)

7. BERRES, H.H., GOSLAR, H.G. u. JAEGER, K.H.: "Morphologische und histochemische Veränderungen in der Leber nach einmaliger Alkoholbelastung und nach Versuchen ihrer Beeinflussung". Acta histochem. 35 (1970) 173

8. BROGHAMMER, H.: "Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen über Wirkungen von Actihaemyl". Münch. med. Wschr. 107 (1965) 1007

9. DREYDORFF, H.: "Ambulante Behandlung peripherer arterieller Durchblutungsstörungen mit intraarteriellen Injektionen".
Med. Mschr. 17 (1963) 734

10. DREYDORFF, H.: "Durchblutungsförderung bei trophischen Störungen der Haut an den Beinen".
Med. heute 18 (1969) 146

11. DUNCOMBE, W.G.: The colorinetric microdetermination of long chain falty acids.
Biochem. J. 88, 7 (1963)

12. EGGSTEIN, M. u. KREUTZ, H.: Enzymatische Bestimmung der Neutralfette.
Klin. Wschr. (1965)

13. FISCHBACH, R. u. HARRER G.: "Der Schlaganfall".
Ärztl. Praxis XX (1968) 3479

14. FÖRSTER, H.: Grundlagen für die Verwendung der drei Zuckeraustauschstoffe Fructose, Sorbit und Xylit.
Medizin und Ernährung 1 (1972) 7

15. FROST, H.: "Zur Pathogenese obliterierender Arterienprozesse bei Hypercholesterinämie".
Thombos. Diathes. haemorrh. XXII (1969) 351

16. FÜLÖP, E.: "Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Solcoseryl auf die Epithelisierung mit enzymhistochemischen Methoden".
Orv. Hetil. 110 (1969) 126

17. FÜNFGELD, E.W.: "Die medikamentöse Behandlung von Schädelhirnverletzten".
Schriftenreihe Unfallmed. Tagungen H. 3 (1968) 151

18. FÜNFGELD, E.W., KRIDDE, O.E. u. MÜTING, D.: "Drug influences on cerebral detoxication mechanism in chronic alcoholics".
Excerpta med. internat. Congr. Ser. 193 (1969) 218

19. GABKA, J.: "Actihaemyl in der Kiefer- und Gesichtschirurgie unter Berücksichtigung tierexperimenteller Ergebnisse."
Med. Mschr. 21 (1967) 175

20. GASPAROVIC, I., POTKONJAK, D. u. STERN, P.: "Beitrag zur pharmakologischen Prüfung eines Blutextraktes".
De Medicina Tuenda Nr. 2 (1964)

21. GOSLAR, H.G., JAEGER, K.H., SCHEITHAUER, E. u. PICHOTKA, J.: "Enzymhistochemische Untersuchungen an der Rattenleber nach unbehandelter und behandelter Tetrachlorkohlenstoff-Vergiftung".
Arzneimittel-Forsch. 16 (1966) 359

22. HAMMERL, H. u. PICHLER, O.: "Über die Beeinflussung der Blutfette durch einen aktivierten Blutextrakt".
Kongr. Ber. VII. Int. Congr. Int. Med., 5.-8. Sept. 1962, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1963: 291

23. HAMMERL, H., PICHLER, O. u. STUDLAR, M.: "Die Wirkung eines eiweißfreien Blutextraktes auf die Konzentration der freien Fettsäuren im Plasma".
Arzneimittel-Forsch. 16 (1966) 1330

24. HARRER, G. "Die funktionellen Durchblutungsstörungen des Gehirns".
Wien, klin. Wschr. 72 (1960) 23

25. HENRY, R.J.: Clinical Chemistry.
Harper a. Row (Publ.), New York 1964, S. 862

26. HESS, B.: Bemerkungen zur Bestimmung der Brenztraubensäure im menschlichen Serum.
Klin. Wschr. 33, 540 (1955)

27. HOFFMEISTER, H.E. u. SCHLUNK, P.: "Über die Wirkung eines Blutextraktes auf den Herzmuskel des Hundes".
Arzneimittel-Forsch. 15 (1965) 759

28. HOHORST, H.J. Enzymatische Bestimmung von Milchsäure.
Biochem. Z. 328, 509 (1957)

29. HORN, H.D., u. BRUNS, F.H. Quantitative Bestimmung von Milchsäure mit LDH.
Biochem. Biophysiol. Acta 21, 378 (1956)

30. HÜRLIMANN, F.: "Die intraarterielle Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen mit trophischen Läsionen".
Praxis 59 (1970) 1435

31. HUGGET, A.St.G. u. NIXON D.A. Enzymic determination of aldosacharides of blood glucose.
Biochem. J. 66, 12 (1957)

32. JAEGER, K.H., LEYBOLD, K., MITTENZWEI, H., STAUDINGER, Hj. u. v. WALDSTÄTTEN, L.: "Die Förderung der Zellatmung durch einen Blutextrakt".
Arzneimittel-Forsch. 15 (1965) 750

33. KAPPERT, A.: "Erfahrungen mit der intraarteriellen Solcoseryl-Therapie bei peripheren Durchblutungsstörungen".
Med. Welt H. 15 (1965) 752

34. KERN, H. u. OBROWSKY, L.: "Die Behandlung trophischer Hautschäden mit Solcoseryl (Syn. Actihaemyl)".
Österr. Monatsh. ärztl. Fortbildg. 6 (1965) H. 11/12

35. KLEIN, K. u. SIEDEK, H.: "Zur Objektivierung medikamentöser Einflüsse auf zerebrale Gefäßprozesse".
Med. Klinik 59 (1964) 1712

36. LANZETTA, A. u. MEZZASALMA, G.: "Attivita di un estratto deproteinizzato di sangue su alcuni tests cardiocircolatori sperimentali".
Atti 3° Congr. Int. Angiol., San Remo, 24.-28. Sept. 1958

37. LOI-ZEDDA, P. u. DELACRETAZ, J.:"Über die Behandlung von Bein-Ulzerationen mit Solcoseryl".
Rev. med. Suisse rom. LXXXVI (1966) H. 9

38. LORTHIOIR, J.: "Neue Gesichtspunkte in der Behandlung von Verbrennungen".
actuelle chirurgie 4 (1969) 79

39. LUCZAK, S.: "Neue Behandlungsmöglichkeiten der trophischen Störungen bei arteriellen Angiopathien".
Med. Welt H. 24 (1964) 1335

40. MELLANBY, J. u. WILLIAMSON D.H.: "Methode d. enzymatischen Analyse".
H.U. Bergmeier Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße (1962) S. 454

41. MELLANBY, J. u. WILLIAMSON, D.H.: "Methode d. enzymatischen Analyse".
H.U. Bergmeier Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße (1962) S. 459

42. MEYTHALER, F., ELL, O. u.DERLATH, S.: "Erfahrungen mit Actihaemyl bei der Behandlung peripherer arterieller Durchblutungsstörungen".
Münch. med. Wschr. 105 (1963) 1945

43. MITTENZWEI, H.: "On methods of standardization of the stimulating effect of organ extracts on cellular respiration and metabolism".
In: A. Leonardi and J. Walsh: Proceedings of the first International Symposium on Drugs of Animal Origin (1966), Ferro Edizioni, Milano 1967 : 91

44. MOHNIKE, G., LIPPMANN, H.G., DIECKMANN, I. u. HOMMEL, H.: "Zur Wirkung eines Extraktes aus Kälberblut im Stoffwechsel der Glucose".
Arzneimittel-Forsch. 18 (1968) 1021

45. MÜTING, D.: "Therapie des Leberausfallskoma".
3. Lebersymposion in Vulpera/Schweiz vom 5.-7.9.1968, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1969 : 110

46. PARADE, D., BIRO, G., KETTL, H., MITZUNO, M., MITTENZWEI, H. u. WEINGES, K.F.: "Untersuchungen über die insulinähnliche Wirkung eines niedermolekularen

Blutextraktes auf den Glucose-Stoffwechsel des isolierten Fettgewebes der Ratte in vitro". Arzneimittel-Forsch. 18 (1968) 1019

47. PICHOTKA, J., JAEGER, K.H., PAPE, J. u. SCHEITHAUER, E.: "Wirkung eines Blutextraktes auf den Stoffwechsel einfacher Systeme (Leberhomogenat, Kartoffelgewebe)". Arzneimittel-Forsch. 15 (1965) 754

48. POMPINO, H.J.: "Lokale Therapie von Verbrennungen im Kindesalter". Visum Nr. 4 (1964) 117

49. QUADBECK, G., CLAVER, B. u. MINET, G.: "Einfluß von Stimulantien und Antidepressiva auf das Höhen-EEG der Ratte". Arzneimittel-Forsch. 14 (1964) 563

50. RAMEL, C.: "Erfahrungen mit Solcoseryl bei der ambulanten Behandlung peripherer arterieller Durchblutungsstörungen und chronischer Koronarinsuffizienz". Praxis 52 (1963) 1589

51. REICHEL, H., WEISS, Chr. u. LEICHTWEISS, H.P.: "Die Wirkung eines Blutextraktes auf die Sauerstoffaufnahme isolierter künstlich perfundierter Nieren und Skelettmuskeln der Ratte". Arzneimittel-Forsch. 15 (1965) 756

52. REICHEL, H.: "Tierexperimentelle Erfahrungen mit Blutextrakten". Therapiewoche 15 (1965) 55

53. SALINAS, M.: "Sobre el tratamiento de las ulceraciones de los miembros inferiores en los trabajadores con los extractos desproteinizados de sangre de ternera". Med. Segur. Trab. 12 (1964) 41

54. SCHÄFER, G. u. LAMPRECHT, W.: "Zur Wirkung von Blutextrakten auf die Mitochondrienatmung und die oxydative Phosphorylierung".

Arzneimittel-Forsch. 15 (1965) 757

55. SCHIMERT, G.: "Kardiale Durchblutungsstörungen". Österr. Monatsh. ärztl. Fortbildg., Sonderheft: Probleme der Sauerstoffutilisation, 1964 : 77

56. SCHIRREN, C., DIETRICH, K. u. BIEL, F.: "Die Therapie peripherer Durchblutungsstörungen (Angio-organopathien) mit einem Blutextrakt". Hautarzt 18 (1967) 260

57. SCHLOSSER, V.: "Tierexperimentelle Untersuchung zur pharmakologischen Beeinflussung der Wieder-belebungszeit des Gesamtorganismus." Langenbecks Arch. klin. Chir. 319 (1967) 12

58. SCHNELLEN, B.: "Über die Behandlung schlecht heilender Ulzera mit Actihaemyl". Med. Welt 19 (1968) 198

59. STEMBERGER, Th. u. GRIESS, F.: "Über neue Gesichtspunkte in der Behandlung des Myokardinfarktes". Ther. Umsch. 15 (1958) 96

60. STEMBERGER, Th. u. GRIESS, F.: " Myokardinfarkt". Wien, med. Wschr. 108 (1958) 508

61. STRATMANN, F.W.: "Behandlung der diabetischen Angiopathie". Ärztl. Prax. XI (1960) 51 und Ärztl. Praxis im Bild Nr. 5 (1960) 141

62. WICKINGEN, H.: "Über die Wirkung eines Blutextraktes auf die Wundheilung". Wien, med. Wschr. 110 (1960) 90

63. WIELAND, O.: Ketogenese: Mechanismus, Regulation und Beziehungen zur Glukoneogenese In: Pfeiffer, E.F. (Hrsg.), Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. II, I.F. Lehmanns Verlag, München 1971, S. 273

64. ZÖLLNER,N. u. KIRSCH, K.: "Über die quantitative Bestimmung von Lipoiden (Mikromethode) mittels der vielen natürlichen Lipoiden (allen bekannten Plasma-

lipoiden) gemeinsamen Sulfophosphovanilin-Reaktion.
Z. ges. exp. Med. 135, 545 (1962)

Herrn Professor Dr. H. Mehnert, Chefarzt der 3. Medizinischen Abteilung und Leiter der klinisch-experimentellen Abteilung der Forschergruppe Diabetes, danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.
Herrn Dr. M. Haslbeck danke ich für seine Unterstützung und seine wertvollen Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. W. Seitz, Direktor der Medizinischen Poliklinik der Universität München, danke ich für die Übernahme des Korreferats.

LEBENSLAUF

Eltern: Dr. Josef Renner
praktischer Arzt
Karoline Renner, geborene Holl

12.3.1943 in Augsburg geboren.

1949 Eintritt in die Volksschule.

1962 Reifeprüfung am Deutschen Gymnasium Maria Stern in Göggingen bei Augsburg.

Oktober 1962 Beginn des Studiums an der Humanmedizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität in München.

Februar 1964 Naturwissenschaftliche Vorprüfung in München

Oktober 1965 Ärztliche Vorprüfung in München

Dezember 1968 Medizinisches Staatsexamen in München

Februar bis Mai 1969 Medizinalassistentin an der Frauenklinik Dr. v. Weidenbach

Juni und Juli 1969 Medizinalassistentin an der Dermatologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing

Oktober 1969 bis Februar 1970 Medizinalassistentin an der II. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing

März bis Juni 1970 Medizinalassistentin an der II. Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing

Juli 1970 Approbation

Seit Oktober 1971 Assistenzärztin an der VI. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing